

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

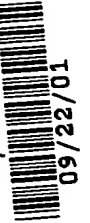
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

11002 U.S. PTO

09/960432



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 :
Application Number

특허출원 2000년 제 57640 호
PATENT-2000-0057640

출원년월일 :
Date of Application

2000년 09월 30일
SEP 30, 2000

출원인 :
Applicant(s)

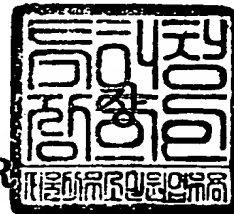
차근식
CHA, Kun Sik



2001 08 09
년 월 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

| | |
|------------|---|
| 【서류명】 | 특허출원서 |
| 【권리구분】 | 특허 |
| 【수신처】 | 특허청장 |
| 【제출일자】 | 2000.09.30 |
| 【발명의 명칭】 | 고분자 기준전극막용 조성물 및 이를 이용한 기준 전극 |
| 【발명의 영문명칭】 | A composition for reference electrode membrane and reference electrode therewith |
| 【출원인】 | |
| 【성명】 | 차근식 |
| 【출원인코드】 | 4-1998-026172-1 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 이원희 |
| 【대리인코드】 | 9-1998-000385-9 |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-001084-8 |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 이성동 |
| 【성명의 영문표기】 | LEE, Sung Dong |
| 【주민등록번호】 | 740311-1787916 |
| 【우편번호】 | 770-850 |
| 【주소】 | 경상북도 영천시 화산면 효정2동 365번지 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 최용석 |
| 【성명의 영문표기】 | CHOI, YONG SUK |
| 【주민등록번호】 | 730315-1037829 |
| 【우편번호】 | 120-121 |
| 【주소】 | 서울특별시 서대문구 남가좌1동 289-3 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 신재호 |
| 【성명의 영문표기】 | SHIN, Jae Ho |
| 【주민등록번호】 | 710628-1167411 |

| | |
|-----------|---|
| 【우편번호】 | 139-054 |
| 【주소】 | 서울특별시 노원구 월계4동 376-4 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명】 | 남학현 |
| 【출원인코드】 | 4-1998-039380-1 |
| 【발명자】 | |
| 【성명】 | 차근식 |
| 【출원인코드】 | 4-1998-026172-1 |
| 【심사청구】 | 청구 |
| 【취지】 | 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인 이원희 (인) |
| 【수수료】 | |
| 【기본출원료】 | 20 면 29,000 원 |
| 【가산출원료】 | 17 면 17,000 원 |
| 【우선권주장료】 | 0 건 0 원 |
| 【심사청구료】 | 13 항 525,000 원 |
| 【합계】 | 571,000 원 |
| 【감면사유】 | 개인 (70%감면) |
| 【감면후 수수료】 | 171,300 원 |
| 【첨부서류】 | 1. 요약서·명세서(도면)_1통 |

【요약서】**【요약】**

본 발명은 기준전극과 작동전극으로 이루어지는 전위차 측정기의 기준전극 막용 조성물에 관한 것으로서, 구체적으로 본 발명의 기준전극막용 조성물은 친수성 가소제 및 지지체용 고분자로 이루어지고, 선택적으로 접착력 증진물질을 더욱 포함하며, 본 발명의 기준전극막 조성물을 이용한 기준전극은 활성화 시간이 단축되어 측정시간이 단축되고, 기준전극의 보관수명 (self-lifetime) 및 사용수명이 연장되고, 측정값의 재현성이 뛰어나 신뢰도 높은 기준전극막 및 소형 센서를 제조할 수 있어 임상분석, 환경분석, 식품분석, 및 공업시료분석 등의 여러 분야에 유용하게 사용될 수 있다.

【대표도】

도 1

【명세서】**【발명의 명칭】**

고분자 기준전극막용 조성물 및 이를 이용한 기준전극 {A composition for reference electrode membrane and reference electrode therewith}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 의한, 전해질층과 보호막이 일체화된 단일층 고분자 기준전극막을 구비한 고체형 전위차 측정기이고,

도 2는 본 발명에 의한, 전해질층과 보호막이 분리된 이중층 고분자 기준전극막을 구비한 고체형 전위차 측정기이고,

도 3은 본 발명에 의한 고분자 기준전극막을 구비하고 내부기준전해질 용액을 가진 전위차 측정기이고,

도 4는 시간에 따른 기준전극의 안정성을 나타낸 그래프이고,

a : 실시예 3의 기준전극

b : 실시예 4의 기준전극

c : 시판되고 있는 오라이온 이중계면 슬리브형 (Orion double junction sleeve-type) 기준전극

도 5는 혈액내 임상학적 주요 이온종에 대한 기준전극의 안정성을 나타낸 것이고,

가) 칼륨 이온과 염화 이온에 대한 기준전극의 안정성

나) 나트륨 이온과 염화 이온에 대한 기준전극의 안정성

다) 칼슘 이온과 염화 이온에 대한 기준전극의 안정성

a : 실시예 3의 기준전극

b : 실시예 4의 기준전극

c : 시판되고 있는 오라이온 이중계면 슬리브형 (Orion double junction sleeve-type) 기준전극

도 6은 pH에 대한 기준전극의 안정성을 나타낸 것이고,

a : 실시예 3의 기준전극

b : 실시예 4의 기준전극

c : 시판되고 있는 오라이온 이중계면 슬리브형 (Orion double junction sleeve-type) 기준전극

도 7은 혼합 이온종에 대한 기준전극의 안정성을 나타낸 것이고,

a : 실시예 3의 기준전극

b : 실시예 4의 기준전극

c : 시판되고 있는 오라이온 이중계면 슬리브형 (Orion double junction sleeve-type) 기준전극

도 8은 미지시료에 대한 측정 결과이며,

가) 칼륨이온 선택성 기준전극

나) 수소이온 선택성 기준전극

a : 실시예 3의 기준전극

b : 실시예 4의 기준전극

도 9는 혈액 중

a : 1 일 경과

b : 3 일 경과

c : 8 일 경과

d : 26 일 경과

e : 29 일 경과된 실시예 5의 기준전극의 여러 이온종에 대한 안정성 및 전극 수명을 나타낸 그래프이다.

<도면의 주요 부분에 대한 부호의 설명>

10 : 단일층 기준전극막 11 : 이온선택성 전극막 I

12 : 전극물질 13 : 절연필름층

14 : 기판 15 : 볼트미터

30 : 고분자 보호막 31 : 수화겔층

40 : 고분자형 기준전극막 41 : 기준전극용 내부 기준전해질 용액

42 : 이온선택성 전극막 II 43 : 작동전극용 내부 기준전해질 용액

44 : 내부전극 45 : O-링

46 : 전극몸체 47 : 전극막 고정체

50 : 고체상 단일층 기준전극 60 : 고체상 작동전극

70 : 고체상 이중층 기준전극 90 : 재래식 고분자형 기준전극

100 : 재래식 작동전극

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<46> 본 발명은 기준전극과 작동전극으로 이루어지는 전위차 측정기의 기준전극 막용 조성물에 관한 것으로서, 구체적으로 친수성 가소제 및 지지체용 고분자를 포함하고, 선택적으로 접착력 증진물질을 더욱 포함하는 기준전극막용 조성물 및 상기 조성물로 이루어진 기준전극막을 구비한 기준전극에 관한 것이다.

<47> 임상, 수질 및 공업 분석 분야에서 액체 시료 중에 있는 전해질 및 기타 물질을 측정하기 위한 방법으로는 전위차법 (potentiometry)과 같은 전기화학적 방법이 보편적으로 이용되고 있다. 그러나 전기화학적 방법으로 시료를 분석하는데 있어서는 시료채취 후 이동 중에 시료가 오염되거나 측정 시간이 지연되어 시료가 변질되는 문제점이 있으며, 이러한 오차 발생의 문제를 해결하기 위해서는 측정의 현장 현시성 (point-of-care)이 이루어져야 한다. 더욱이 혈액과 같은 임상 시료를 다루는 의료용 분석기의 경우에는 상기와 같은 1차적인 문제 뿐만 아니라 환자의 충격을 최소화하기 위해 극소량의 혈액만을 채취할 필요가 있으며 검사의 보편화를 위해서 분석 기기의 가격을 낮출 필요가 있다. 이와 같은

조건을 모두 만족시키기 위해서는 측정 장비의 소형화, 휴대화 및 저렴화가 이루어져야 한다.

<48> 전기화학적 방법에 의한 분석 기기를 소형화하기 위해서는 무엇보다도 전극계의 소형화가 선행되어야 하며 이것이 전체 측정기 소형화의 가장 핵심이 되는 부분이다. 전극계는 보통 기준 전극과 작동 전극으로 구성되는데, 전극계의 구성 요소 중 작동 전극의 소형화에 대한 연구는 비교적 활발히 진행되어 이미 실현성을 갖는 여러 가지 다양한 구조의 작동 전극이 개발되었다. 반면 기준 전극의 소형화에 대한 연구는 상대적으로 부진하여, 기준 전극의 크기가 전기화학적 방법에 의한 분석 기기의 소형화에 큰 장애 요인이 되고 있다.

<49> 전기화학적 방법에 의한 분석기기는 시료 중 측정하고자 하는 물질에 대해 민감하게 감응하는 작동 전극과 그 물질에 대해 감응하지 않고 일정한 전위를 유지하는 기준 전극의 2전극계로 구성되어 있다. 이때 작동 전극은 절대 전위값을 측정할 수 없으며 항상 일정한 전위를 나타내는 기준 전극에 대한 상대값, 즉 전위차만을 측정할 수 있다.

<50> 따라서 이와 같이 전기화학적 측정에 있어서 기준전극은 주변 환경에 관계 없이 전위가 일정하게 유지되어야 하고 순간 전류가 흐른 후에는 곧 최초의 평형 전위로 회복되어야 한다. 또한 은/염화은과 같은 난용성 금속염계에서는 기준 전극이 전해질에 용해되지 않아야 하고, 측정의 현장 현시성을 제공하기 위해서는 전극의 활성화 시간이 짧아야 하고, 신뢰성 있는 결과를 얻기 위해서는 재현성이 뛰어나야 한다.

<51> 전위차 측정기 중, 전극체에 이온 선택성 막이 장착되어 특정 이온에 대하여 선택성을 갖는 이온 선택성 막전극(ion-selective membrane electrode)이 최근 가장 활발히 연구되고 있는 분야 중 하나이다.

<52> 이온 선택성 막전극은, 이온 선택성 막과 내부 기준전극(internal reference electrode) 사이에 내부 기준용액(internal reference filling solution)이 필요한 액상 이온 선택성 막전극(conventional ion-selective membrane electrode)과 내부 기준용액을 수화겔화 한 고체상 이온 선택성 막전극(solid-state ion-selective membrane electrode)의 두 가지 형태로 크게 나누어질 수 있는데, 고체상 전극의 경우 액상 이온 선택성 막전극에 비해 내부 기준 용액이 없어 소형화에 유리하며, 다중센서의 개발이 용이하고, 대량생산이 가능하여 생산비 절감의 효과를 가져올 수 있으며, 감응부의 크기가 작아 분석 시료의 양이 적게 필요하다는 등의 장점을 가지고 있다.

<53> 상기한 장점으로 인해 고체상 전극은 자동화 분석 장치의 개발과 더불어 상업적인 센서 개발에 있어서 주된 형태로 이용될 것이라고 판단되어왔다. 특히 혈액 등과 같은 임상 시료를 다루는 의료용 분석 분야에 있어서는, 측정시 현장에서 현시(point-of-care)가 가능하며, 극소량의 혈액으로도 측정이 가능하고, 경제적 측정 등의 요구를 충족시킬 수 있어 검사를 보편화 할 수 있다는 점 등으로 인해 유용한 전극 형태로 판단되어왔다.

<54> 그러나 이들 전극형태에서 주지해야 할 점은, 종래의 액상 이온 선택성 막전극은 이온 선택성 전극막과 내부 기준전극 사이에 내부 기준전해질 용액이 존

재하여 서로 다른 두 상을 원활히 연결시켜줄 수 있는 반면, 고체상 이온 선택성 막전극의 경우, 중간체 역할을 할 수 있는 내부 기준용액이 없기 때문에 결과적으로 전극막과 내부 기준전극 사이의 저항이 커진다는 점이다.

<55> 또한 액상 이온 선택성 막전극의 경우, 전극체내에 전극막의 이탈을 막아줄 수 있는 고정체가 있는 반면 고체상 이온 선택성 막전극의 경우, 이온 선택성 막이 전극표면에 고정체 없이 노출되기 때문에 전극막의 전극 표면에서의 접착력이 문제시 된다는 단점을 가지고 있다.

<56> 이에 본 발명자들은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여, 노력하던 중, 친수성 가소제와 지지체용 고분자로 이루어진 기준전극 조성물을 사용하여 기준전극막을 제조하면, 친수성 가소제가 공기중의 수분을 흡수하여 염을 용해시키고 이온을 통과시킴으로써 전해질층 역할을 할 수 있고 지지체용 고분자에 의해 지지체 역할까지 할 수 있어서, 고분자 기준전극 전체가 기준전해질층으로 작용할 수 있게 됨으로써 계면오차발생이 적어 측정값의 신뢰성이 있고, 시료의 측정시 활성시간을 단축할 뿐만 아니라 제작이 간편하고 기준전극의 소형화가 용이하며, 접착증진물질을 막 속에 첨가하여 보관수명과 측정시료내에서 사용수명이 연장됨을 밝혀 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<57> 본 발명의 목적은 시료측정시 활성화 시간이 빠르고, 측정결과 신뢰성이 우수하며 단순한 구조로 소형제작이 용이한 기준전극을 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

<58> 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 친수성 가소제 및 지지체용 고분자로 이루어지는, 고체상 기준전극의 기준전극막용 조성물을 제공한다.

<59> 본 발명은 상기 기준전극용 조성물을 이용한 전해질층과 보호막이 일체화된 고체상 기준전극을 제공한다.

<60> 또한 본 발명은 상기 기준전극용 조성물을 보호막으로 한 이중층 기준전극막을 구비한 고체상 기준전극을 제공한다.

<61> 또한 본 발명은 상기 기준전극용 조성물로 이루어진 기준전극막을 구비한 재래식 고분자형 기준전극을 제공한다.

<62> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<63> 본 발명은 전위차 측정기에 구비되는 기준전극막의 조성물을 제공한다.

<64> 본 발명의 기준전극막용 조성물은 친수성 가소제 및 고분자 지지체로 구성된다. 또한 본 발명의 기준전극용 조성물은 기준전극에 통상적으로 사용되는 접착력 증진물질을 더 포함할 수 있다.

- <65> 기준전극막에 도입되는 고분자는 지지체로서의 역할을 하며, 폴리우레탄 (polyurethane), 실리콘 고무 (silicone rubber), 폴리(비닐 클로라이드) (poly(vinyl chloride)) 및 셀룰로오스 아세테이트 (cellulose acetate)로 이루어진 그룹에서 선택되는 것이 바람직하다.
- <66> 고분자 기준전극막 내에 첨가되는 친수성 가소제는 고분자 지지체를 경화시키는 역할을 할 뿐만 아니라 보관된 상태에서 공기 중의 수분을 흡수하여 염을 녹일 수 있고, 이온 이동을 가능하게 하므로 완충용액 역할을 하며, 기준전극을 활성화시키므로 시료 측정시 요구되는 활성화 시간을 단축할 수 있다. 친수성 화합물로는 글리세롤 (glycerol), 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol), 에틸렌 글리콜 모노 메틸 에테르 (ethylene glycol monomethyl ether), 에틸렌 글리콜 (ethylene glycol) 및 포름아마이드 (formamide)로 이루어진 그룹에서 선택되는 것이 바람직하다.
- <67> 또한 접착력 증진물질은 기준전극막과 기판사이의 접착력이 감소되는 것을 방지하여 전극의 보관수명 (self-lifetime)을 연장시키고 측정 시료 내에서의 전극 수명 또한 향상시킨다. 접착증진 물질로는 희석시킨 사염화규소 (SiCl_4), 아미노프로필트리에톡시실란 (aminopropyltriethoxysilane), N-[3-(트리메톡시실릴)프로필]에틸렌디아민 (N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]ethylenediamine), N-(2-아미노에틸)-3-아미노프로필트리메톡시실란 (N-(2-aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilane), 3-메타

크릴옥시프로필트리메톡시실란(3-methacryloxypropyltrimethoxysilane), N-(2-(비닐벤질아미노)-에틸)-3-아미노프로필트리메톡시실란 (N-(2-(vinylbenzylamino)-ethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilane), 3-글리시드 옥시프로필트리메톡시실란 (3-glycidoxypropyltrimethoxysilane), 메틸트리메톡시실란 (methyltrimethoxysilane) 및 페닐트리메톡시실란 (phenyltrimethoxysilane)으로 구성된 반응성이 큰 규소 화합물 중에서 선택되는 것이 바람직하다.

<68> 본 발명은 기관; 상기 기관상에 형성된 절연필름층; 상기 절연필름층 일측에 적층된 작동전극; 상기 절연필름층 타측에 상기 작동전극과 물리적으로 격리되어 적층된 전극물질과 전극물질 상에 내부 기준전해질과 보호막이 일체화된 단일층 기준전극막으로 구성된 기준전극; 및 상기 작동전극과 기준전극의 전극물질을 연결하고 있는 전위차 측정수단으로 구성된 전위차 측정기에서, 전해질층과 보호막이 일체화된 단일층 기준전극막 및 이를 구비한 고체상 기준전극을 제공한다.

<69> 단일층 기준전극막은 본 발명의 기준전극막 조성물에 염을 더욱 첨가하여 제조된다.

- <70> 이하 상기 기준전극용 조성물의 적용에로서 전해질층과 보호막이 일체화된 단일층 고분자 기준전극막을 갖는 전위차 측정기의 구성 및 그 작동에 대해 도 1에 근거하여 상세히 설명한다.
- <71> 도 1은 전해질층과 보호막이 일체화된 단일층 고분자 기준전극막을 갖는 전위차 측정기의 단면도를 나타낸 것으로, 본 발명의 측정기는 크게 고체상 작동전극 (60), 고체상 단일층 기준전극 (50) 및 이들 사이의 전위를 측정할 수 있는 볼트미터 (15)로 구성되어 있다.
- <72> 이때 작동전극과 기준전극은 기판 (14) 위에 형성된 전극물질 (12), 수용액 중에서 전극물질의 절연을 위한 절연필름층 (13)으로 구성되며, 고체상 작동전극 (60)은 특정 이온에 대하여 감응하는 이온선택성 전극막 I (11)을 형성하고, 고체상 단일층 기준전극 (50)은 내부 기준전해질을 포함하는 단일층 기준전극막 (10)으로 구성된다.
- <73> 본 발명에서는 고체상 전극 구성요소들이 형성될 기판 (14)으로는, 폴리(비닐 클로라이드) (poly(vinyl chloride)), 폴리에스테르 (polyester)와 폴리카보네이트 (polycarbonate)를 포함하는 플라스틱류, 또는 알루미나 (alumina, Al_2O_3)와 같은 세라믹류의 기판을 사용한다.

- <74> 또한, 전극물질 (12)을 시료용액과 분리시키기 위해 가격이 저렴하고 형성이 용이하며, 수용액 중에서 절연성이 우수한 유전막 (dielectric film)을 절연 필름층 (13)으로 도입하였다.
- <75> 고체상 단일층 기준전극 (50)은 특정 이온에 대하여 감응하는 이온선택성 전극막 (11)을 형성하고, 단일층 기준전극막 (10)은 KCl, NaCl, KNO₃, 또는 NH₄ NO₃이 포화된 친수성 가소제 20 ~ 70 중량% 및 지지체용 고분자 30 ~ 80 중량%를 유기용매에 녹이고 상기 조성물에 대해 0.01 중량%의 접착력 증진물질을 첨가한 다음 고체상 전극 표면에 코팅하고 건조하여 형성시킨다.
- <76> 이때, 가소제와 지지체를 녹이기 위한 유기용매로는 유전상수값이 큰 디메틸포름아마이드 (dimethylformamide), 니트로메탄 (nitromethane) 및 아세토니트릴 (acetonitrile) 등을 사용할 수 있다.
- <77> 또한 본 발명은 본 발명의 기준전극막용 조성물로 이루어진 보호막을 갖는 이중층 기준전극막 및 이를 구비한 기준전극을 제공한다.
- <78> 이에 본 발명은 기판; 상기 기판상에 형성된 절연필름층; 상기 절연필름층 일측에 적층된 작동전극; 상기 절연필름층 타측에 상기 작동전극과 물리적으로 격리되어 적층된 전극물질, 수화겔층 및 고분자 보호막이 순차적으로 형성된 기준전극; 및 상기 작동전극과 기준전극의 전극물질을 연결하고 있는 전위차 측정

수단으로 구성되는 전위차 측정기에 있어서, 보호막은 지지체용 고분자 및 친수성 가소제로 이루어지는 것을 특징으로 하는 기준전극을 제공한다.

<79> 상기 기준전극을 장착한 전위차 측정기의 구성 및 그 작동에 대해 도 2에 근거하여 상세히 설명한다.

<80> 수화겔층 (31)은 이동도가 유사한 KCl, NaCl, KNO₃, 및 NH₄NO₃으로 구성된 그룹에서 선택되는 염을 포화 상태로 녹인 수용액에 1 ~ 15 중량%의 친수성 고분자를 용해시켜 제조한다.

<81> 친수성 고분자는 폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐 알코올 (polyvinyl alcohol), 폴리아크릴산 (polyacrylic acid), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (poly(methyl methacrylate)), 아가 (agar) 또는 젤라틴 (gelatin)을 첨가하는 것이 바람직하다.

<82> 고분자 보호막 (30)은 내부 기준전해질인 수화겔층 (31)이 측정 시료용액에 녹아 유실되는 것을 방지하며, 고분자 보호막의 두께를 조절하여 겔 층에 포함된 염화이온이 측정시료용액으로 확산되는 속도를 최소화하여 겔 층에 포함된 염화이온의 농도를 장시간 일정하게 유지시켜 고정된 기준전극전위를 발생시킨다. 고분자 보호막은 친수성 가소제 20 ~ 70 중량%를 유기용매에 녹인 고분자 지지체 30 ~ 80 중량%에 첨가하고 상기 조성물에 대해 0.01 중량%의 접착력 증진물질을 첨가한 후, 수화겔층 위에 완전히 코팅 건조하여 제조된다.

<83> 고분자 보호막에 첨가될 수 있는 친수성 가소제는 상기 단일층 고분자 기준 전극막에 도입되는 친수성 가소제 화합물 중 선택되어지며, 공기중의 수분을 흡수하여 수화겔층을 활성화하여 시료측정시 활성화 시간을 단축시키므로 현장에서 직접 사용이 가능하다. 또한 격리막 전체가 시료와 접촉하는 계면으로 작용하므로 계면적이 넓어 혈액, 혈장, 혈청 등의 생체용액에 존재하는 흡착성 고분자에 의한 계면 막힘 또는 계면 오염으로 인한 오차발생을 감소시켜 안정한 액간 접촉 전위 (liquid junction potential)와 낮은 임피던스(impedance) 값을 갖는다.

<84> 고분자 보호막에 첨가되는 고분자 지지체는 상기 단일층 고분자 기준전극막에 도입되는 고분자 지지체 화합물에서 선택되며, 기준전극막에서 격리막 역할을 하며, 시료용액으로 급격히 확산되는 것을 방지하여 전극을 장기간 사용할 수 있게 한다.

<85> 또한, 본 발명은 본 발명의 조성물로 이루어진 고분자형 기준전극막 (40)을 구비한 재래식 고분자형 기준전극을 제공한다.

<86> 도 3은 본 발명에 의한 소형 고체상의 기준전극막이 도입된 재래식 고분자형 기준전극을 장착한 전위차 측정기의 단면도이며, 일반적인 플라스틱류의 전극 몸체 (46)와 O-링 (45)을 부착한 전극막 고정체 (47)에 고분자형 기준전극막 (40)을 고정한 형태인 기준전극에 있어서, 기준전극 내부는 이온전도성물질

Ag/AgCl인 내부전극 (44)과 기준전극용 내부 기준전해질 용액(41)으로 구성되어 있다. 이와 같이 내부 기준전해질 용액을 포함하는 재래식 작동전극 (100)은 재래식 고분자형 기준전극 (90)과 유사한 구조물에 이온선택성 전극막 II (42)를 고정한 형태이다.

<87> 고분자형 기준전극막 (40)은 폴리우레탄 (polyurethane), 실리콘 고무 (silicone rubber), 폴리(비닐 클로라이드) (poly(vinyl chloride)) 등의 지지체용 고분자에 상기한 바와 같은 친수성 가소제를 첨가하여 제조하고, 기준전극용 내부 기준전해질 용액 (41)은 이동도가 유사한 KCl, NaCl, KNO₃ 및 NH₄NO₃ 등의 염을 증류수에 녹여 제조한다.

<88> 본 발명의 고분자 기준전극막을 구비한 전위차 측정기는 혈액내 임상학적 주요 이온종, 예를 들면 칼륨, 나트륨, 칼슘 및/또는 염화이온에 대해 넓은 범위의 농도에서 장기간 안정한 전위를 유지하고, 활성화 시간이 수초 이내로 빠르며, 혈장시료의 이온종을 측정한 결과 실제 병원에서 사용되는 상용화된 NOVA 혈액 분석기의 측정값과 유사하여 측정값의 신뢰도가 높다.

<89> 이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다.

<90> 단, 하기 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<91> 1. 기준전극막 조성물의 제조

<92> <실시예 1> 단일층 기준전극막의 조성액 제조

<93> 단일층으로 이루어진 기준전극막은 전해질로서 KCl을 포화시킨 각각의 30 중량%의 글리세롤과 포름아마이드에 THF에 녹인 40 중량%의 폴리우레탄을 첨가하여 제조하였고 상기 기준전극막 용액에 접착력 증진물질로서 N-[3-(트리메톡시실릴)프로필]에틸렌디아민을 상기 기준전극막 조성물 100mg 당 0.001mg 첨가하여 단일층 기준전극막 조성액을 제조하였다.

<94> <실시예 2> 이중층 기준전극막의 조성액 제조

<95> 내부기준전해질 용액인 수화젤층 용액은 포화 KCl 수용액에 12 중량%의 폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone)을 용해시켜 제조하였고, 고분자 보호막 용액은 38 중량%의 글리세롤 (glycerole)과 27 중량%의 포름아마이드 (formamide)을 THF 용매에 녹인 35 중량%의 폴리우레탄 (polyurethane)에 첨가하였으며, 이때 접착 증진물질로서 N-[3-(트리메톡시실릴)프로필]에틸렌디아민을 상기 조성물 100mg 당 0.001mg 첨가하여 제조하였다.

<96> 2. 기준전극의 제조

<97> <실시예 3> 단일층 고분자 기준전극막이 구비된 고체상 기준전극의 제조

<98> 알루미나 기판 위에 통상의 스크린 프린터법으로 은 (Ag) 페이스트를 이용해 작동전극 및 기준전극의 전극물질 (금속층 및 난용성 금속염층) 및 전기 연결부를 형성하였다. 상기 작동전극 금속층 및 기준전극 금속층 사이에 스크린 프린터법으로 절연필름층을 형성하였다. 금속층 및 절연필름층이 형성된 알루미나 기판을 1M의 염화철 (FeCl_3) 용액에 약 2분간 침지하여 금속층상에 AgCl 난용성 금속염층을 형성하였다. 실시예 1에서 제조된 단일층 기준전극막 용액을 전극물질 (12) 위에 코팅하여 50℃ 오븐 내에서 24시간 건조하여 단일층 고분자 기준전극막을 형성하고, 이후 이온선택성 전극막의 코팅, 볼트미터의 장착 및 연결은 통상의 제조예에 따라 실시하여 단일층 고분자 기준전극막이 구비된 전위차 측정기를 제작하였다. (도 1 참조)

<99> <실시예 4> 이중층 고분자 기준전극막이 구비된 고체상 기준전극의 제조

<100> 실시예 1과 동일한 방법으로 알루미나 기판 위에 절연필름층, 전극물질 (금속층 및 난용성 금속층)을 형성하였고, 상기 실시예 2에서 제조된 수화겔 용액을 전극물질 (12) 위에 코팅하여 건조한 후 수화겔층 (31)을 형성시킨 다음 고분자 보호막 용액으로 완전히 덮은 후 24시간 건조하여 이중층 고분자 기준전극막을 형성하고, 이후 이온선택성 전극막의 코팅 및 볼트미터의 장착 및 연결은 통상의 제조예에 따라 이중층 고분자 기준전극막이 구비된 평면형 고체상 전위차 측정기를 제작하였다. (도 2 참조)

<101> <실시예 5> 고분자 기준전극막이 도입된 재래식 기준전극의 제조

<102> 내부 기준전해질 용액을 포함하는 재래식 전극의 내부 기준전해질 용액

(41)로써 2 M의 KCl 수용액을 내부전극 (44) 위에 채우고, 고분자형 기준전극막 (40)은 50 중량%의 글리세롤, 23 중량%의 포름아마이드, 27 중량%의 폴리우레탄을 THF에 녹인 후 실온에서 하루동안 건조하여 전처리된 기준전극막을 전극몸체 (46) 및 전극막 고정체 (47) 위에 장착하여 재래식 고분자형 기준전극을 제작하였다.

<103> <실험예 1> 기준전극의 시간에 따른 안정성

<104> 실시예 3 및 실시예 4에서 제작된 기준전극의 시간에 대한 안정성을 알아보기 위해 하기 실험을 실시하였다.

<105> 작동전극과 기준전극 간의 전위차 값은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (tris(hydroxymethyl)aminomethane, Tris) 완충용액 pH 7.4에서 통상적인 고-임피던스 입력 16-채널 A/D 컨버터가 장착된 전위차 측정기를 이용하여 측정하였다. 본 발명에 의한 소형 기준전극의 성능을 객관적으로 평가하기 위하여 상용 오라이온 이중계면 슬리브형 (Orion double junction sleeve-type) 기준전극을 사용하여 전위값 변화를 동일한 환경조건에서 측정하여 비교하여 그 결과를 도 4에 나타내었다. a는 실시예 3의 단일층 고분자 기준전극막이 구비된 기준전극, b는 실시예 4의 이중층 고분자 기준전극막이 구비된 기준전극, c는 상용화된 오라이온 이중계면 슬리브형 기준전극을 사용한 결과를 나타내었다.

<106> 실험결과, 실시예 3 및 실시예 4에 의해 제조된 기준전극의 활성화 시간은 모두 수 초 이내로 매우 짧으며, 30분이 지나면 상용 기준전극의 전위가 불안정한 반면, 본 발명의 기준전극은 약 1 시간 동안 0.2 mV/hr 이내의 전위흐름을 보임으로서 매우 안정한 기준 전극전위를 유지함을 보였다.

<107> <실험예 2> 기준전극의 혈액내 임상학적 주요 이온종에 대한 안정성

<108> 본 발명에 의한 기준전극의 혈액내 임상학적 주요 이온종에 대한 안정성을 알아보기 위해, 실험예 1과 동일한 전위차 측정기를 이용하여 100초 간격으로 KCl, NaCl, CaCl₂ 수용액의 농도가 각각 1mM, 10mM, 100mM이 되도록 변화시켜가면서 전위값 변화를 측정하여 도 5에 나타내었다. (가)는 칼륨이온과 염화이온에 대한 (나)는 나트륨 이온과 염화이온에 대한 (다)는 칼슘이온과 염화 이온에 대한 안정성 그래프이며, a는 단일층 고분자 기준전극막이 구비된 기준전극, b는 이중층 기준전극막이 구비된 기준전극, c는 대조군으로 상용 기준전극인 오라이온 이중계면 슬리브형 기준전극을 사용한 경우이다.

<109> 도 5에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 고분자 기준전극막을 구비한 기준전극은 각 이온종의 임상학적 정상 농도범위 칼륨이온 3.6~5.0 mM, 나트륨이온 135~145 mM, 칼슘이온 1.14~1.31 mM, 염화이온 101~111 mM의 수 십 배가 넘는 농도에서도 안정한 전위를 유지하여 기준전극의 역할을 수행할 수 있음을 알 수 있었다. 특히, 실시예 3과 실시예 4의 기준전극은 칼륨이온과 염화이온에 대해 매우 안정하였다.

<110> <실험예 3> 기준전극의 pH에 따른 안정성

<111> 본 발명에 의한 기준전극의 pH 3~12의 측정용액 (11.4 mM boric acid, 6.7 mM citric acid, 및 10.0 mM NaH_2PO_4)에서의 안정성을 알아보기 위하여 실험예 1에서 사용한 전위차 측정기를 사용하여 기준전극의 전위값을 측정하였고 그 결과를 도 6에 나타내었다.

<112> 도 6에서 볼 수 있듯이, 단일층 고분자 기준전극막이 구비된 기준전극 (도 6의 a)과 이중층 기준전극막이 구비된 기준전극 (도 6의 b)은 모두 상용 오라이온 이중계면 슬리브형 기준전극과 함께 넓은 pH 영역 (pH 3~12)에서도 안정한 전위를 유지함을 알 수 있다. 임상학적으로 필요한 pH의 정상 범위는 7.35~7.45이므로 본 발명의 기준전극은 임상적으로 사용가능함을 알 수 있다.

<113> <실험예 4> 기준전극의 혼합 이온종에 대한 안정성

<114> 본 발명에서 제작된 기준전극의 혼합 이온종에 대한 안정성을 알아보기 위해, 실험예 1과 동일한 전위차 측정기를 이용하여 칼륨이온의 농도 10 mM, 나트륨이온의 농도 310 mM, 칼슘이온의 농도 10 mM, 살리실레이트 이온의 농도 10 mM, 염화이온의 농도 320 mM의 혼합 이온종을 첨가한 후, 실시예 3에서 제조된 기준전극 (도 7의 a), 실시예 2에서 제조된 기준전극 (도 7의 b) 및 종래 오라이온 이중계면 슬리브형 기준전극 (도 7의 c)의 전위값 변화를 살펴보았다.

<115> 도 7은 혼합 이온종에 대한 안정성을 나타낸 그래프로, 혼합이온종을 첨가하는 시간대를 제외하고 실험을 실시한 200초간 본 발명의 기준전극은 안정한 전위를 유지하였다.

<116> <실험예 5> 미지시료의 이온농도 측정

<117> 본 발명에 의한 실시예 3 및 실시예 4의 센서를 이용하여 미지시료 용액 중의 이온농도를 측정하고 그 정확도를 알아보기 위해 하기와 같은 실험을 실시하였다.

<118> 검정용액은 Radiometer사의 제품 (Cat No. S1585, S1595)을 사용하였고 시료중 특정 이온의 농도가 이미 결정되어 있는 컨트롤시료로 ALKO사의 제품 (Cat. No. A701-001, A701-002, A701-003)의 측정값을 사용했으며, 정도관리용 혈장 시료는 NISSUI사의 제품을 사용하였다. 측정한 농도는 NOVA혈액 분석기기 (모델명 Stat Profile Ultra M)와 비교 분석하였다.

<119> 도 8에 본 발명에 의해 제작된 단일층 고분자 기준전극막이 구비된 기준전극 (a) 또는 이중층 고분자 기준전극막이 구비된 기준전극 (b)을 장착한 전위차 측정기의 칼륨이온 선택성 막전극 (가), 수소이온 선택성 막전극 (나)의 이온 감응을 나타낸 것이고, 표 1에 본 발명의 기준전극을 도입한 칼륨과 pH 센서의 다양한 시료에서의 칼륨 및 수소이온에 대한 측정값 및 상용 혈액분석기 측정값을 비교하여 나타내었다.

<120> 【표 1】

| 칼륨 및 수소이온에 대한 감응성 전위차 측정기 | 칼륨 이온 농도 [mM] | | | 수소 이온 농도 [pH] | | |
|--|---------------|---------------|----------|-----------------|-----------------|----------|
| | 컨트롤 시료 1 | 컨트롤 시료 2 | 혈청 시료 | 컨트롤 시료 1 | 컨트롤 시료 2 | 혈청 시료 |
| 단일층 기준전극을 도입 한 전위차 측정기 ^a | 2.8 | 4.0 | 6.6 | 7.20 | 7.38 | 8.00 |
| 이중층 기준전극을 도입 한 전위차 측정기 ^b | 2.9 | 4.3 | 6.5 | 7.20 | 7.39 | 7.90 |
| NOVA혈액 분석기기 | 2.7 | 4.2 | 6.6 | 7.20 | 7.40 | 7.90 |
| 시료 표준 값 | 2.7 (±0.5) | 4.3 (±0.5) | - | 7.17 (±0.03) | 7.39 (±0.03) | - |
| a: 실시 예 3에 의해 제작된 기준전극 b: 실시 예 4에 의해 제작된 기준전극 | | | | | | |

<121> 상기 표 1에서도 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 의한 단일층 기준전극과 이중층 기준전극을 칼륨이온, 수소 이온선택성 전극에 도입하여 컨트롤시료와 혈청시료의 이온종을 측정한 결과, 실제 병원에서 사용하는 상용화된 NOVA혈액 분석기의 측정값과 유사하며, 또한 시료의 표준 값과도 잘 일치함을 보여준다.

<122> <실험예 6> 기준전극의 혈액 중 여러 이온종에 대한 안정성 및 전극의 수명

<123> 실시예 5에서 제조된 본 발명에 의한 고분자 기준전극막을 구비한 내부 기준전해질 용액을 포함하는 재래식 고분자형 기준전극 (90)의 혈액내 여러 이온종에 대한 안정성 및 전극의 수명을 알아보기 위해, 실험예 1과 동일한 전위차 측정기를 이용하여 1일 (도 9의 a), 3일 (도 9의 b), 8일 (도 9의 c), 26일 (도 9의 d), 29일 (도 9의 e) 동안 혈액내에 보관해두었던 기준전극들의 안정성은 10

mM의 KCl, 10 mM의 CaCl_2 , 10 mM의 소듐살리실레이트, 100 mM의 NaCl, 300 mM의 NaCl의 수용액에서 생성되는 각각의 이온종에 대한 전위값 변화를 살펴보았다.

<124> 도 9에서 볼 수 있듯이, 약 30일 동안 혈액내에 보관되었던 기준전극들은 상기 이온종에 대하여 장시간동안 안정한 전위를 유지하는 것으로 나타났다.

【발명의 효과】

<125> 본 발명의 기준전극 조성물은 친수성 가소제와 지지체용 고분자로 이루어지며, 상기 조성물에 염을 가하여 제조된 단일층 기준전극이나 전해질층과 상기 조성물의 보호막으로 이루어진 이중층 기준전극은 시료측정시 요구되는 활성화 시간을 단축시키고, 전극의 보관수명 및 측정 시료내에서의 전극 수명이 연장되었다. 또한, 본 발명의 센서는 제조하기 용이하며 종래의 고체상 기준전극에 비해 계면적이 넓어 측정값의 재현성이 뛰어나고 전극의 전위가 장시간동안 안정적으로 유지되어 소형화가 용이하다. 또한 본 발명의 기준전극을 도입한 전극의 제작 비용이 저렴하여 대량생산이 가능하여 전위차법 분석기기에 적용이 용이하다.

<126> 또한 상기 본 발명에 의한 소형 고체상 기준전극은 이동도가 유사한 염을 고분자 막에 도입한 형태로 단일층으로 이루어져 제작이 간편하여 제품의 불량율을 줄일 수 있고 소형화가 용이하며, 불량율을 줄일 수 있고, 가격이 저렴하다는 장점을 갖는다.

<127> 본 발명의 고분자 기준전극막을 구비한 소형 고체상 기준전극이 구비된 센서

는 활성화 시간이 빠르고 장시간동안 pH, 및 여러 이온종에 대해 안정하고, 기준 전극의 내부 기준 전해질이 시료용액으로 급격히 확산되는 것을 방지하여 전극을 장시간 사용할 수 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

친수성 가소제 및 지지체용 고분자로 이루어지는, 전위차 측정기의 고분자 기준전극막 조성물.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 친수성 가소제는 글리세롤 (glycerol), 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol), 에틸렌 글리콜 모노 메틸 에테르 (ethylene glycol monomethyl ether), 에틸렌 글리콜 (ethylene glycol) 및 포름아마이드 (formamide)로 이루어진 그룹에서 하나 또는 그 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 고분자 기준전극막 조성물.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 지지체용 고분자는 폴리우레탄 (polyurethane), 실리콘 고무 (silicone rubber), 폴리(비닐 클로라이드) (poly(vinyl chloride)) 및 셀룰로오스 아세테이트 (cellulose acetate)로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고분자 기준전극막 조성물.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, 기준전극막은 회석시킨 사염화규소 (SiCl_4), 아미노프로필트리메톡시실란 (aminopropyltriethoxysilane), N-[3-(트리메톡시실릴)프로필]에틸렌디아민 (N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]ethylenediamine), N-(2-아미노에틸)-3-아미노프로필트리메톡시실란 (N-(2-aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilane), 3-메타크릴옥시프로필트리메톡시실란 (3-methacryloxypropyltrimethoxysilane), N-(2-(비닐벤질아미노)-에틸)-3-아미노프로필트리메톡시실란 (N-(2-(vinylbenzylamino)-ethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilane), 3-글리시드옥시프로필트리메톡시실란 (3-glycidoxypropyltrimethoxysilane), 메틸트리메톡시실란 (methyltrimethoxysilane) 및 페닐트리메톡시실란 (phenyltrimethoxysilane)으로 구성된 반응성 큰 규소 화합물 중에서 선택된 접착력 증진물질이 제 1항의 조성물에 대해 0.001 ~ 1.0 중량%만큼 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 기준전극막 조성물.

【청구항 5】

기판; 상기 기판상에 형성된 절연필름층; 상기 절연필름층 일측에 적층된 작동전극; 상기 절연필름층 타측에 작동전극과 물리적으로 격리되어 적층된 전극물질과 전극물질상에 내부기준 전해질과 보호막이 일체화된 단일층 기준전극막으로 구성된 기준전극; 및 상기 작동전극과 기준전극의 전극물질을 연결하고 있는

전위차 측정수단으로 구성되는 전위차 측정기에서, 기준전극의 전해질층과 보호막층이 일체로 단일층 기준전극막을 갖는 것을 특징으로 하는 고체상 기준전극.

【청구항 6】

제 5항에 있어서, 단일층 기준전극막은 제 1항의 기준전극막 조성물에 염을 더욱 첨가하여 제조되는 것을 특징으로 하는 고분자 기준전극막 조성물.

【청구항 7】

제 6항에 있어서, 염은 이동도가 유사한 KCl, NaCl, KNO₃ 및 NH₄NO₃으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고분자 기준전극막 조성물.

【청구항 8】

제 5항에 있어서, 기판은 알루미나를 포함하는 세라믹 물질, 폴리(비닐 클로라이드) (poly(vinyl chloride)), 폴리에스테르 (polyester)와 폴리카보네이트 (polycarbonate)를 포함하는 플라스틱 물질인 것을 특징으로 하는 고체상 기준전극.

【청구항 9】

기판; 상기 기판상에 형성된 절연필름층; 상기 절연필름층 일측에 적층된 작

동전극; 상기 절연필름층 타측에 상기 작동전극과 물리적으로 격리되어 적층된 전극물질, 수화젤층 및 고분자 보호막이 순차적으로 형성된 기준전극; 및 상기 작동전극과 기준전극의 전극물질을 연결하고 있는 전위차 측정수단으로 구성되는 전위차 측정기에 있어서, 보호막이 제 1항의 기준전극막 조성물로 이루어지는 것을 특징으로 하는 고체상 기준전극.

【청구항 10】

제 9항에 있어서, 기판은 알루미나를 포함하는 세라믹 물질, 폴리(비닐 클로라이드) (poly(vinyl chloride)), 폴리에스테르 (polyester)와 폴리카보네이트 (polycarbonate)를 포함하는 플라스틱 물질인 것을 특징으로 하는 고체상 기준전극.

【청구항 11】

제 9항에 있어서, 수화젤층은 이동도가 유사한 KCl, NaCl, KNO₃, 및 NH₄NO₃으로 구성된 그룹에서 선택되는 염을 포화 상태로 녹인 수용액에 1 ~ 15 중량%의 친수성 고분자를 용해시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 고체상 기준전극.

【청구항 12】

제 11항에 있어서, 친수성 고분자는 폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐 (polyvinyl alcohol), 폴리아크릴산

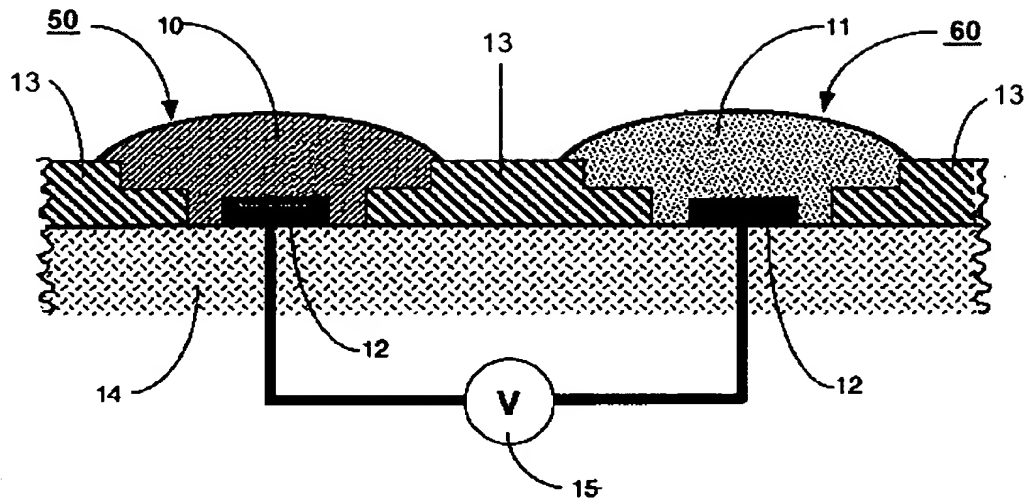
(polyacrylic acid), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (poly(methyl methacrylate)), 아가 (agar) 및 젤라틴 (gelatin)으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고체상 기준전극.

【청구항 13】

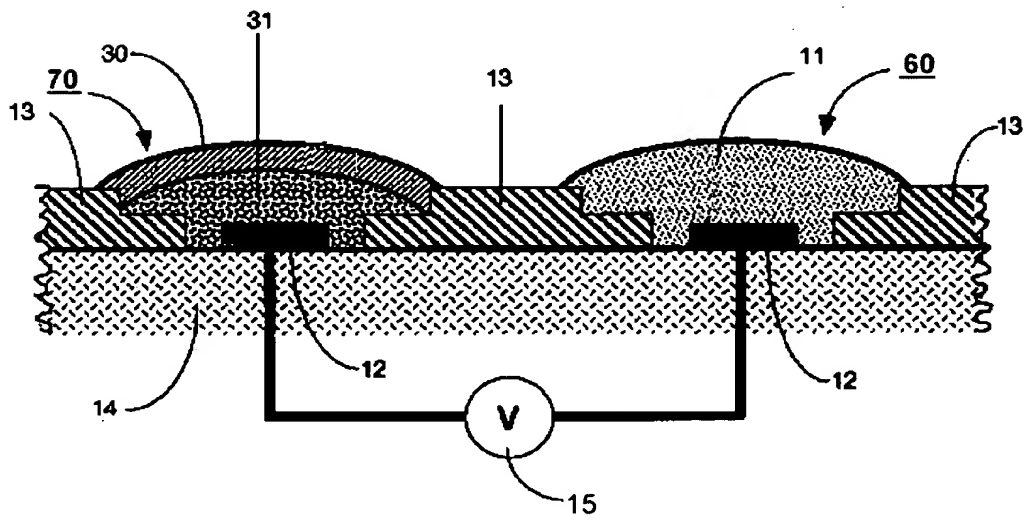
전극몸체; 기준전극용 내부 기준전해질 용액, 내부전극 및 이온선택성막으로 이루어진 전위차 측정기의 기준전극에 있어서, 이온선택성막은 제 1항의 기준전극막 조성물로 이루어지는 것을 특징으로 하는 기준전극.

【도면】

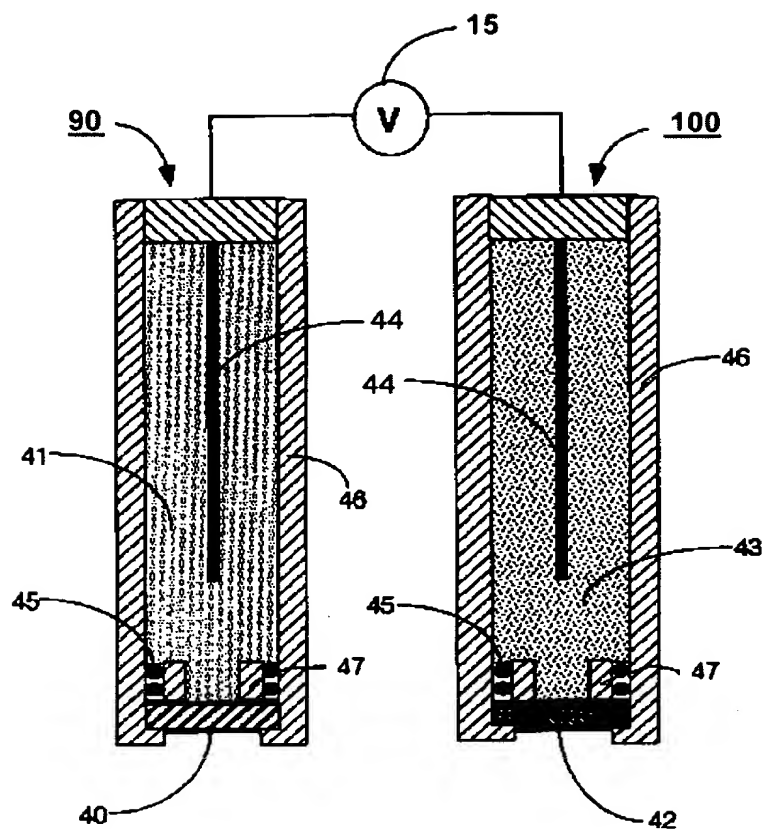
【도 1】



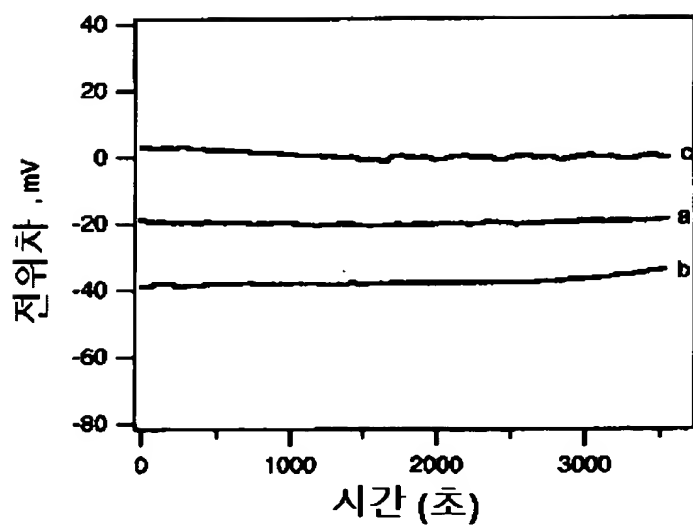
【도 2】



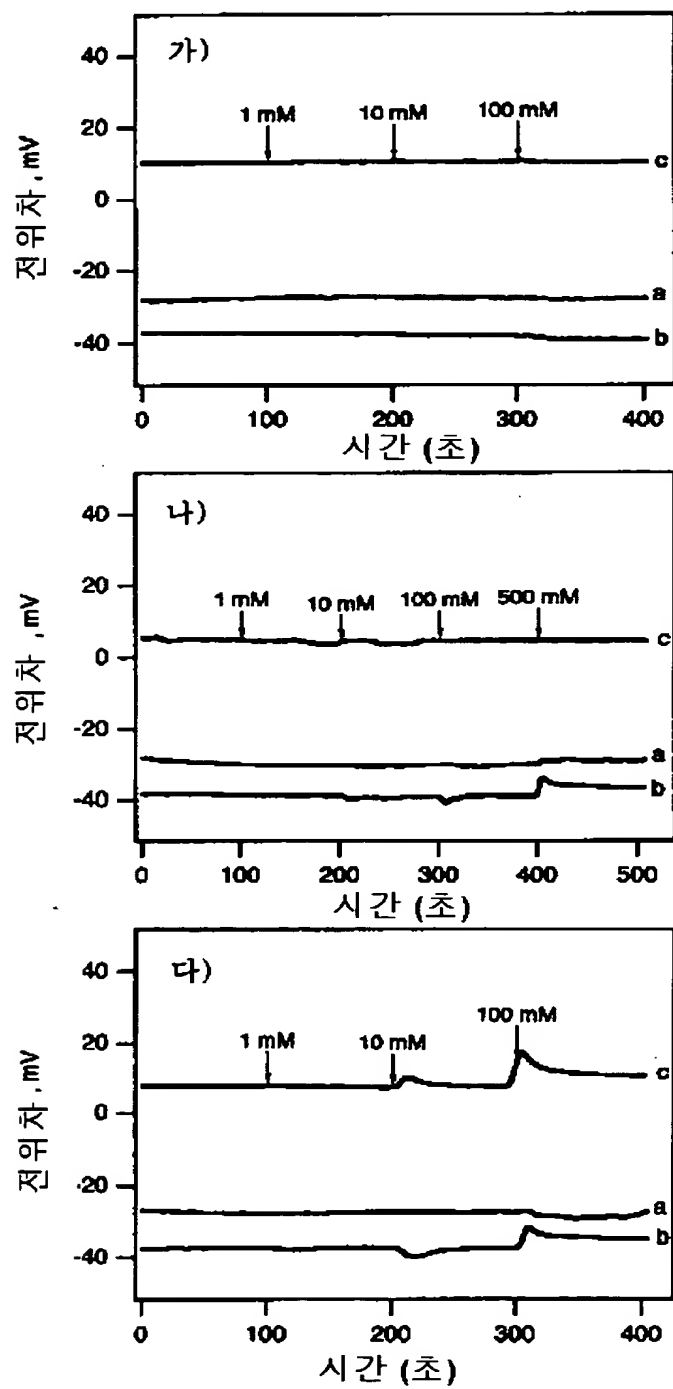
【도 3】



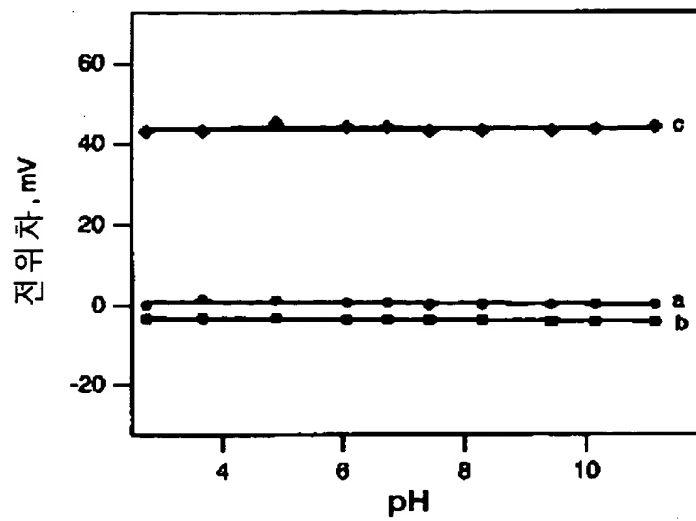
【도 4】



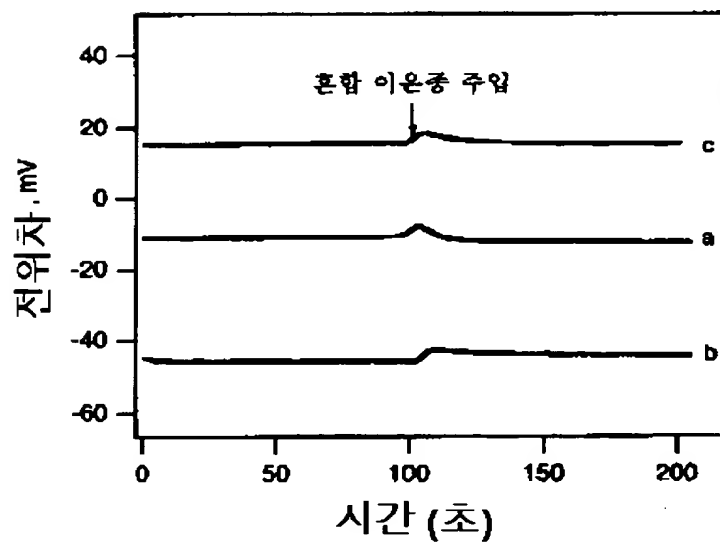
【도 5】



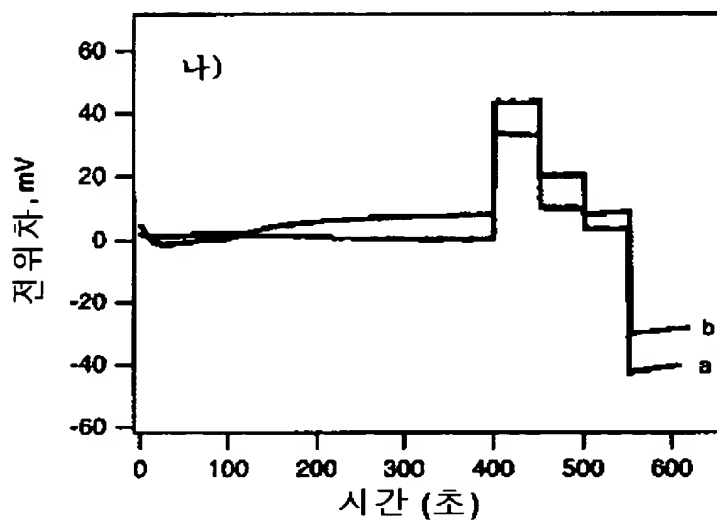
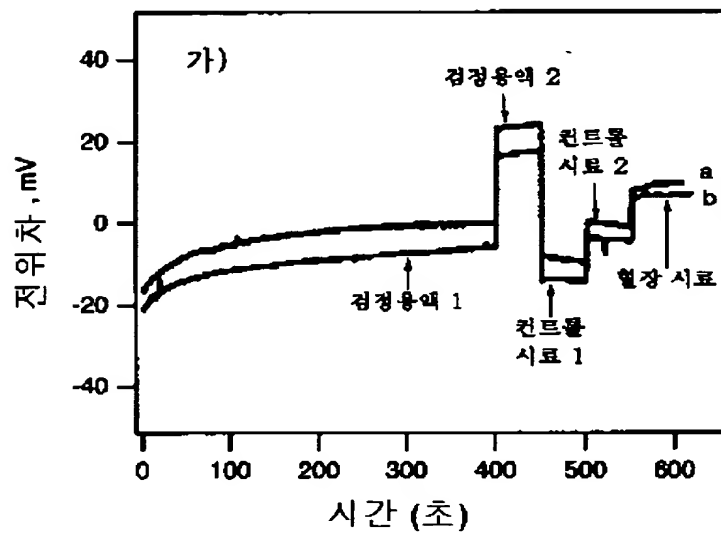
【도 6】



【도 7】



【도 8】



【도 9】

